

学位授与番号	甲第 1652 号
学位授与年月日	平成 16 年 9 月 30 日
氏 名	東 良
学位論文題目	ラット脳幹内軸索損傷により惹起される顔面神経の逆行性変性に対するエリスロポエチンの神経保護効果の検討
論文審査委員	主 査 教 授 山 下 純 宏 副 査 教 授 山 田 正 仁 教 授 加 藤 聖

内容の要旨及び審査の結果の要旨

末梢神経では軸索損傷後、軸索の再生機構がただちに機能を発揮するが、中枢神経の損傷では Waller 変性により遠位側軸索が変性したままである上に、逆行性変性により急激に神経細胞が脱落し、その後の軸索再生さらに機能回復はより困難なものとなる。

本研究の目的は、成熟ラットの定位的脳幹内軸索損傷による顔面神経核の逆行性変性モデルを用いて、変性過程における一酸化窒素(NO)と内在性エリスロポエチン(EPO)ならびにエリスロポエチン受容体(EPO-R)の発現に注目し、さらに遺伝子組み換えヒトエリスロポエチン(rhEPO)の腹腔内投与による神経細胞保護効果を検討することである。本研究では Nissle 染色を用いて生存神経細胞を、また NADPH-diaphorase 組織化学を用いて NO の発現を評価した。さらに免疫組織化学的手法を用いて EPO 及び EPO-R の蛋白発現および局在を検索した。得られた結果は以下のように要約される。

1. 脳幹内で顔面神経軸索を切断したところ、顔面神経細胞は逆行性変性をきたし、第 28 病日ではほぼ全ての神経細胞が脱落した。
2. 生存細胞に対する NADPH-diaphorase 陽性顔面神経細胞の比率及び陽性細胞数は時間経過と共に上昇し、第 14 病日において生存顔面神経細胞のほぼ全てが染色された。
3. 免疫組織化学では、神経細胞に EPO-R の発現を、星状膠細胞に EPO の発現を認めた。また、第 14 病日において活性化した星状膠細胞より EPO の発現を強く認めた。
4. RhEPO の腹腔内投与により、顔面神経細胞の生存率が第 7, 14, 28 病日において有意に上昇した。
5. RhEPO の腹腔内投与により、生存細胞に対する NADPH-diaphorase 陽性顔面神経細胞の比率が第 7, 14, 28 病日で有意に減少した。

以上の結果より、ラット顔面神経脳幹内軸索損傷モデルに対して外因性に投与された rhEPO は、顔面神経細胞の逆行性変性を抑制することが示された。この神経保護効果は、脳幹内損傷顔面神経細胞の逆行性変性に NO をはじめとする酸化ストレスが関与し、外因性 rhEPO がこれを抑制するためと推察された。

本研究はラットの定位的脳幹内軸索損傷モデルを用いて顔面神経の逆行性変性過程において EPO が神経保護的に作用することを明らかにしたものであり、神経科学の発展に寄与する労作と評価された。